

DeneySEL Miyokart İnfarktüsünde Total ve Lipide Bağlı Sialik Asid Düzeyleri

Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Experimental Myocardial Infarction

Cemal Kazezoğlu¹ Ufuk Usta² Selma Süer Gökmen¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

¹ Biyokimya Anabilim Dalı, ² Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğu bilinen sialik asit, miyokart infarktüsü sonrasında da serumda yükselir. Akut miyokart infarktüsü, genellikle aterosklerotik kalp hastalığı zemininde geliştiğinden, bu çalışmada ateroskerozdan kaynaklanabilecek olası bir sialik asit yüksekliğinin bertaraf edildiği deneysel miyokart infarktüsünün serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerine etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Wistar albino cinsi yetişkin erkek ratlara 150 mg/kg isoproterenol, 24 saat ara ile 2 kez intraperitoneal olarak verilerek miyokart infarktüsü oluşturuldu. Deneysel infarktüs oluşumu troponin I ve kreatin kinaz-MB düzeylerindeki yükselme ve histopatolojik değişikliklerle kanıtlandı. Serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri sırasıyla Warren ve Katopodis metodları ile belirlendi.

Bulgular: İsooproterenol uygulaması ratların serum troponin I ve kreatin kinaz-MB düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açtı. Serum total sialik asit (p=0.000) ve lipide bağlı sialik asit (p=0.000) düzeyleri de infarktüs sonrasında anlamlı olarak arttı. Bununla birlikte, total veya lipide bağlı sialik asit ile kardiyak hasarın belirteçleri arasında hiçbir ilişki yoktu.

Sonuç: İsooproterenol ile oluşturulan miyokart infarktüsü, ateroskleroz patogenezinden bağımsız bir mekanizma ile serum total sialik asit ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinde artışa yol açar.

Anahtar Sözcükler: Total ve lipide bağlı sialik asit, TnI, CK-MB, deneysel infarktüs

ABSTRACT

Objective: Sialic acid, known as a risk factor for coronary heart disease is also elevated in serum after myocardial infarction. Because acute myocardial infarction generally develops on the basis of atherosclerotic heart disease, the effect of experimental myocardial infarction in which a possible sialic acid elevation resulted from atherosclerosis is eliminated, on serum total and lipid-bound sialic acid levels was investigated in this study.

Material and Methods: Myocardial infarction was produced in male albino rats of Wistar strain with 150 mg/kg of isoproterenol (ISO) administered intraperitoneally twice at an interval of 24h. Existence of experimental infarction was confirmed by histopathological changes and the elevation of troponin I

Bu çalışma; Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Ayrıca, 15. Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation Kongresi'nde (2007-Antalya) bildiri olarak sunulmuştur.

and creatine kinase-MB. The levels of serum total and lipid-bound sialic acid were determined by the methods of Warren and Katopodis, respectively.

Results: Isoproterenol treatment caused a significant elevation in serum troponin I and creatine kinase-MB levels of rats. Serum total ($p=0.000$) and lipid-bound sialic acid ($p=0.000$) levels were also significantly elevated post-infarction. However, there was no significant correlation between total or lipid-bound sialic acid and cardiac injury markers.

Conclusion: Myocardial infarction induced by isoproterenol causes an elevation in serum total and lipid-bound sialic acid levels by a mechanism independent from the pathogenesis of atherosclerosis.

Key Words: Total and lipid-bound sialic acid, TnI, CK-MB, experimental infarction

GİRİŞ

Akut miyokart infarktüsü, genellikle daha önceden ateroskleroz nedeniyle daralmış koroner arterin trombotik tıkanması sonucu kan akımının ani kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Kan akımının kesilmesi hücre ve hücre membran hasarına ve sonuçta hücre içeriklerinin ve bazı membran bileşenlerinin dolaşıma salıverilmesine yol açar (1). Bunlardan troponin I (TnI), troponin T (TnT) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) klinik olarak önemlidir ve miyokart hasarının biyokimyasal belirteçleri olarak kullanılırlar (2).

Sialik asitler, moleküllerin ve hücre yüzeylerinin protein veya lipide bağlı oligosakkarid zincirlerinde terminal olarak bulunan açılmiş nöraminik asit türevleridir. Negatif elektrik yükleri nedeniyle, pozitif yüklü moleküllerin bağlanması ve transportunda olduğu kadar hücreler ve moleküller arası çekme ve itmede de önemli rol oynarlar. Total sialik asit (TSA) başlıca 2 fraksiyondan oluşur: lipide bağlı fraksiyon (lipide bağlı sialik asit, LSA) ve proteine bağlı fraksiyon (proteine bağlı sialik asit). Lipide bağlı fraksiyonu oluşturan başlıca lipoproteinler; VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) ve lipoprotein (a) (Lp(a))'dır. Bunlardan Lp(a), apo(a)'da bol miktarda sialik asit içermesi nedeniyle sialik asitçe en zengin lipoproteindir. Sialik asitin proteine bağlı fraksiyonunun önemli bir kısmını ise akut faz proteinleri oluşturur (3).

Koroner kalp hastalığında serum sialik asit düzeylerinde bir yükselmenin olduğu ve

yüksek sialik asit düzeylerinin, artmış kardiyovasküler mortalite ve serebrovasküler hastalık ile ilişkili bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bildirilmiştir (4-9). Koroner lezyonların şiddeti ile artmış TSA (10) ve LSA (11) arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğu da gösterilmiştir.

Miyokart infarktüsünden sonra da serum sialik asit düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (12-14). İnfarktüs sonrası gözlenen bu yükselmeden oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asit kalıntıları içeren akut faz proteinlerinin akut faz reaksiyonu sonucu karaciğerden artmış atıllarının sorumlu olabileceği bildirilmiştir (12,13).

Diğer yandan hasara uğramış miyokart hücre veya hücre membranından sialik asit kalıntılarının spontan ya da sialidaz aracılığı ile salıverilmesinin de bu yükselmede rolü olabileceği ileri sürülmüştür (14,15).

Sialik asit düzeylerinin aterosklerozlu bireylerde artmış olduğu ve miyokart infarktüsünün de aterosklerotik koroner kalp hastalığı zemininde geliştii göz önüne alındığında, akut miyokart infarktüsü geçiren bireylerin infarktüs geçirmeden önceki serum sialik asit düzeylerinin sağlıklı kişiler ile aynı olmayacağı açıktır. Miyokart infarktüsü sonrası serum sialik asit düzeyindeki değişimin daha sağlıklı incelenebilmesi için miyokart infarktüsüne zemin oluşturan aterosklerozdan kaynaklanabilecek olası bir sialik asit düzeyi yüksekliğini bertaraf etmek gereklidir. Deneysel olarak oluşturulmuş miyokart infarktüs modelinde aynı sağlıklı ratın infarktüs öncesi

ve sonrası serum sialik asit düzeylerinin karşılaştırılması bu nedenle önem taşımaktadır.

Isoproterenol (ISO), yüksek dozlarda akut miyokart infarktüsü oluşturan bir β -adrenerjik agonisttir (16). ISO ile uyarılmış lezyon, miyokart nekrozu olarak tanımlanır ve insanlardaki hipoksik/iskemik kalp hastalığında görülen özellikleri gösterir (17). Miyokart infarktüsü geçiren hastalarda olduğu gibi, ISO ile deneysel olarak oluşturulmuş miyokart infarktüsünde de serum TSA düzeylerinde bir artış olduğu bildirilmiştir (18). Bununla birlikte, literatürde ISO ile uyarılmış miyokart infarktüsünü ratlarda LSA düzeylerini inceleyen ve sialik asitleri miyokart hücre hasarının spesifik bir belirteçi olan TnI ile korele eden bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, isoproterenol ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünün serum TSA ve LSA düzeylerine etkisini araştırmaktır. Çalışmada ayrıca, sialik asitler ile TnI ve CK-MB arasındaki korelasyonlar da incelenerek infarktüs sonrası gözlenen sialik asit artışında hücre hasarının rolü irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada 12 adet sağlıklı yetişkin erkek Wistar albino rat kullanıldı. Fakültemizin Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde 12 saat ışık 12 saat karanlık siklusu ile 25 ± 2 °C'ta ve 50 ± 15 rölatif nem koşullarında barındırılan ratların çalışma öncesi tartıları alındı. Total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri anabilim dalımızdaki araştırma laboratuvarında, CK-MB ve TnI düzeyleri fakültemizin merkez laboratuvarında ölçüldü. Kalp dokularının histopatolojik incelemesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma fakültemizin Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Deneysel Akut Miyokart İnfarktüsü Modelinin Oluşturulması

Rastgele seçilen bir rat normal kalp dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi için

ayrıldı. Kalan ratlara isoproterenol-HCl (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA), 150 mg/kg/gün olacak şekilde intraperitoneal yoldan 24 saat ara ile toplam 2 kez uygulandı. ISO uygulanan ratlardan rastgele seçilen bir tanesi infarktüs skar dokusunun histopatolojik olarak görüntülenmesi için ayrıldı ve 15. güne kadar yaşatıldı. Geri kalan 10 rattan, infarktüs öncesi değerleri belirlemek için ilk ISO uygulamasından hemen önce ve infarktüs sonrası değerleri belirlemek için son ilaç dozundan 24 saat sonra olmak üzere 2 defa anestezi altında kuyruktan periferik venöz kan örneği alındı. Bu ratlardan da bir tanesi son ISO dozundan 24 saat sonra kalp dokusundaki histopatolojik değişimi incelemek için kurban edildi.

TSA, LSA ve Kardiyak Belirteçlerin Tayini

Alınan kan örnekleri 956 g'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ayrı ependorflara konuldu. TnI düzeylerinin ölçümü floresans immünassay metodu ile (Innotrac-Aio, Turku, Finland), CK-MB düzeylerinin ölçümü ise immüninhibisyon metodu ile (Beckman Coulter, Synchron LX 20 model 10387703, 1998, USA) otoanalizörde ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Sialik asit tayini için ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

TSA düzeylerinin tayini için Warren tarafından geliştirilen tiyobarbitürik asit metodu kullanıldı (19). Asit ile hidrolizde serbest hale geçen sialik asit, asidik ortamda ve periyodat varlığında okside edilir. Oksidasyon ürünü -formilpirüvik asit, tiyobarbitürik asit varlığında pembe renkli bir ürünün oluşumuna neden olur. Pembe renkli ürünün 549 nm'deki absorbansı sialik asit miktarı ile orantılıdır. Standard eğrisinin hazırlanması için 2, 4, 6, 8 ve 10 mg/100 mL konsantrasyonunda sialik asit (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo) standart çözeltileri hazırlandı.

LSA düzeyleri ise Katopodis'in rezorsinol yöntemi ile ölçüldü (20). Lipid faz ekstrakte

edildikten sonra asidik ortamda hidrolize edilen sialik asitler rezorsinol ile mavi renkli bir ürün oluşturur. Oluşan bu ürünün absorbanası LSA miktarı ile orantılıdır. Standard eğrisinin hazırlanması için 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 ve 2.0 mg/100 mL konsantras-yonunda sialik asit (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo) standart çözeltileri hazırlandı.

Sakrifikasyon ve Doku Örneklerinin Alınması

Anestezi altında ratların göğüs kafesi açıldı. Sakrifikasyondan sonra, kalp dokuları soğuk %0.9'luk NaCl solüsyonu ile yıkandı ve ardından formol ile tespit edildi. Kalp dokuları, histopatolojik inceleme için Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

İstatistiksel Analiz

Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Paired Samples test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Two Sample test kullanıldı. Korelasyon analizleri, Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma olarak ifade edildi. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ortalama ağırlığı 346.20 ± 6.97 gram olan 36-48 haftalık ratların TnI düzeyleri infarktüs öncesi 0.01 ng/mL'nin altında olup, infarktüs sonrası ortalama 5.43 ± 3.57 ng/mL olarak bulundu. Ratların deneysel miyokart infarktüs modeli oluşturulmadan önceki ve sonraki CK-MB, TSA ve LSA düzeyleri Tablo 1'de

Tablo 2. ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsli ratlarda infarktüsteden önce ve sonra total sialik asit (TSA), lipide bağlı sialik asit (LSA), troponin I (TnI) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) arasındaki korelasyonlar.

	İnfarktüsteden önce		İnfarktüsteden sonra	
	r	p	r	p
TSA/CK-MB	0.061	0.868	-0.261	0.467
LSA/CK-MB	0.547	0.102	-0.067	0.854
TSA/LSA	-0.309	0.385	0.073	0.841
TSA/TnI			0.212	0.556
LSA/TnI			0.219	0.544
CK-MB/TnI			-0.152	0.676

görülmektedir. Ratların infarktüs sonrası CK-MB ortalaması infarktüs öncesine göre anlamlı olarak yükseldi ($z = -2.803$, $p = 0.005$). Kardiyak hasarın belirteçleri olan TnI ve CK-MB düzeylerinin infarktüs sonrası yükselmesi deneysel miyokart infarktüs modelinin oluştuğunu kanıtlamaktadır.

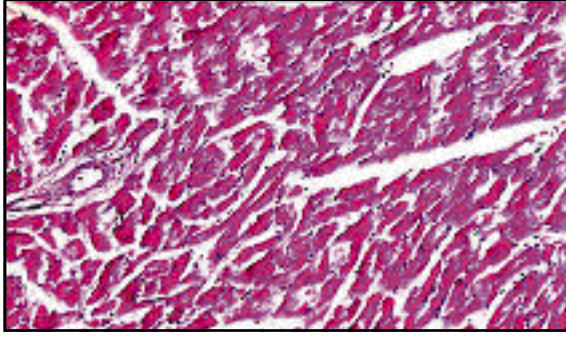
Serum TSA ($t = -9.827$, $p = 0.000$) ve LSA ($t = -16.422$, $p = 0.000$) düzeyleri de infarktüs sonrasında, infarktüs öncesi dönemle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Korelasyon analizi sonucu, serum TSA veya LSA ile miyokart hasarının belirteçleri olan serum TnI ve CK-MB arasında hiçbir ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Histopatolojik incelemede; kontrol dokusunda düzenli kalp kası bulguları izlenirken, miyokart infarktüsünün 1. gününde kas demetlerinin arasına giren lenfositten zengin mikst tipte yoğun inflamasyon ile birlikte belirgin ödem, 15. gününde ise kalp kaslarında belirgin atrofi ve kas demetleri arasında bir miktar inflamasyon ve bu infla-

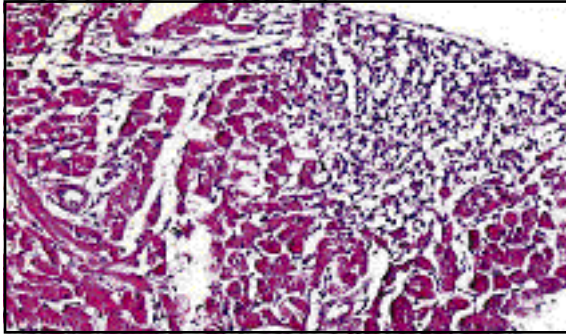
Tablo 1. ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsli ratlarda infarktüsteden önce ve sonra kreatin kinaz-MB (CK-MB), total sialik asit (TSA) ve lipide bağlı sialik asit (LSA) düzeylerinin karşılaştırılması.

Grup	n	CK-MB (U/L)	TSA (mg/100 mL)	LSA (mg/100 mL)
İnfarktüsteden önce	10	553.10 ± 241.65	87.45 ± 3.81	24.27 ± 4.25
İnfarktüsteden sonra	10	$2174.00 \pm 620.43^{\#}$	$135.02 \pm 13.76^*$	$44.24 \pm 2.28^*$

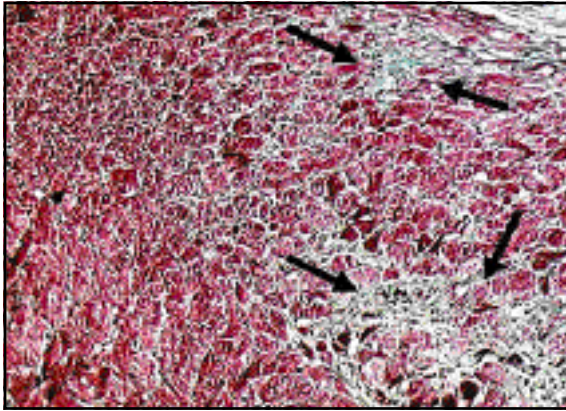
[#]Wilcoxon Two Sample Test, $p = 0.005$, $z = -2.803$, ^{*}Paired T Test, $p = 0.000$, TSA için $t = -9.827$, LSA için $t = -16.422$



Şekil 1. Kontrol grubu kalp kasında düzenli yapı (HEx100).



Şekil 2. Akut miyokart infarktüsü sonrası 1. günde kalp kaslarını ortadan kaldıran ve aralarına giren lenfositlerden zengin, mikst tipte yoğun inflamasyon (HEx100).



Şekil 3. Akut miyokart infarktüsü sonrası 15. günde sağ alttan yoğun olarak başlayan, sol üste doğru giderek azalan ve atrofik kalp kası hücrelerini tek tek saran fibröz bağ doku artışı (oklarla işaretli) (Mason Trikromx100).

masyona eşlik eden belirgin fibroz gözlendi. Bulgular miyokart infarktüsü ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 1, 2 ve 3).

TARTIŞMA

Sentetik bir katekolamin olan ISO, ratlarda miyokart infarktüsü oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (16). -Adrenerjik agonistler ile uyarılan nekrozda, siklik adenzin mono fosfat düzeylerindeki artışın, hücre içi kalsiyum artışının ve yüksek enerjili fosfatların tüketilmesinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (21,22). Ayrıca katekolaminlerin kolayca oksidasyona uğradığı ve bu oksidasyon ürünlerinin de hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir (23). Katekolaminler tarafından uyarılan miyokart nekrozunun patogeneğinde birden fazla faktör rol oynamakla birlikte oksidatif stresin major bir role sahip olduğu bilinmektedir (24,25).

Çalışmamızda isoproterenol uygulaması sonrası, kardiyak hasarın belirteçleri olan serum TnI ve CK-MB düzeylerinin miyokart infarktüsünü kanıtlar biçimde arttığı görüldü. Bu bulgu, ISO ile miyokart infarktüsü oluşturulmuş ratların serum kreatin kinaz, CK-MB, laktat dehidrojenaz (LDH), TnI ve TnT düzeylerinde artışın olduğunu bildiren önceki çalışmalara paraleldir (24,26,27). İsooproterenol uygulanan ratların kalp dokusunun histopatolojik incelemesi ile elde edilen bulgular da miyokart infarktüsü ile uyumlu bulundu.

Sialik asitin ateroskleroz patogeneziindeki ve kardiyovasküler olayların habercisi olarak rolü son yıllarda oldukça önem kazanmıştır (4-9). Yükselmiş serum sialik asit düzeylerinin aterosklerozun ve komplikasyonlarının belirteci olduğu ve yüksek sialik asit düzeyinin sialik asitten yoksun vasküler endotelin yeniden sialilasyonu için görev yapabileceği ileri sürülmüştür (9).

Miyokart infarktüslü hastaların da serum TSA ya da LSA düzeylerinin sağlıklılara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12-14).

Miyokart infarktüsünün aterosklerotik koroner kalp hastalığı zemininde gelişmesi nedeniyle, akut miyokart infarktüsü geçiren bireylerin infarktüs geçirmeden önceki serum

sialik asit düzeylerinin sağlıklı kişiler ile aynı olması beklenemez. Bir başka deyişle, miyokart infarktüsü geçiren bireylerde gözlenen sialik asit yüksekliğine aterosklerotik değişikliklerin de katkısı olacaktır. Bu nedenle isoproterenol ile oluşturulmuş deneysel bir infarktüs modelinin kullanılması, miyokart infarktüsünde sialik asit düzeylerindeki değişimin daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesine olanak verecektir.

İsoproterenol ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünün serum total sialik asit ve lipide bağlı sialik asit düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız bu deneysel çalışmada infarktüs sonrası serum TSA düzeyleri infarktüs öncesine göre anlamlı olarak artmış bulundu. Bu bulgu ISO ile oluşturulmuş deneysel miyokart infarktüsünde serum TSA düzeylerinde bir artış olduğunu bildiren çalışma ile tutarlıdır (18) ve miyokart infarktüslü hastalarda serum sialik asit düzeylerinin arttığını gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir (12-14). İso-proterenol ile kardiyak toksisite oluşturulan ratlarda da total sialik asit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (28,29).

Diğer taraftan çalışmamız, ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsü sonrası serum LSA düzeylerinde de bir artışın bulunduğunu gösterdi ($p=0.000$). Bu alışma, ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde serum LSA düzeylerinin de yükseldiğini göstermesi açısından bir ilki teşkil etmektedir. ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde serum total sialik asit ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin arttığı bulgusu, akut miyokart infarktüsünün, ateroskleroz patogenezinin bağımsız bir mekanizma ile serum TSA ve LSA artışına yol atıldığını kanıtlamaktadır.

İnfarktüs sonrası gözlenen serum sialik asit düzeylerindeki artış için birkaç olası mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan biri, yapısında sialik asit içeren akut faz proteinlerinin akut faz reaksiyonu sonucu karaciğer-

den artmış atılımıdır (12,13). Ancak sialik asitçe zengin bazı akut faz proteinleri ile TSA arasında hiçbir korelasyonun bulunmadığını (15) ya da sialik asit içermeyen akut faz proteinleri ile sialik asit arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğunu (12,13) ileri süren çalışmalar dikkate alındığında, infarktüs sonrası gözlenen serum sialik asit düzeylerindeki artıştan akut faz proteinlerinin karaciğerden artmış atımlarının tek başına sorumlu olamayacağı düşüncesi önem kazanmaktadır. Diğer yandan, desialilasyon sonucu serbest kalan sialik asitlerin, serbest bir havuz oluşturmadığı ve serbest sialik asitin plazmadaki proteinlere ve glikolipitlere transfer edildiği bilinmektedir (30). Akut faz proteinlerinin yapısındaki sialik asit, total sialik asitin, proteine bağlı fraksiyonunu teşkil ettiğinden, akut faz proteinlerindeki artışın, total sialik asit düzeylerindeki artışa katkıda bulunabileceği ancak lipide bağlı sialik asit düzeylerindeki artışı açıklayamayacağı da açıktır.

İnfarktüs sonrası gözlenen serum sialik asit artışından sorumlu olabileceği ileri sürülen bir diğer olası mekanizma ise hasara uğramış miyokart hücresinden veya hücre membranından sialik asit kalıntılarının dökülmesi ya da salıverilmesidir (14,15).

Hücre membranından sialik asit kalıntılarının ayrılmasında, glikoprotein ve glikolipitlerden terminal sialik asit kalıntılarını uzaklaştırılmasını katalizleyen (31) ve miyokart infarktüsü sonrası aktivitesinde artış olduğu bildirilen sialidaz (32) rol oynayabilir. Bununla birlikte miyokart iskemisinde doku zedelenmesine eşlik eden (33) ve hücre yüzeyindeki oligosakkaritlerden sialik asitin ayrılmasına yol açtığı gösterilen (34) oksidatif stres de sialik asit kalıntılarının membrandan ayrılmasında rol oynayabilir. Artmış LSA düzeylerinin miyokart infarktüsünde hücre ve ya hücre membranından sialik asit salıverilişinin bir indikatörü olabileceği de ileri sürülmüştür (15).

Çalışmamızda, deneysel miyokart infarktüsü sonrası gözlenen serum sialik asit artışında hücre hasarının rolünü araştırmak üzere sialik asitler ile kardiyak hasarın belirteçleri olan TnI ve CK-MB arasındaki korelasyonlar da incelendi. Yaptığımız korelasyon analizleri sonucunda, ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde TSA ya da LSA ile TnI ve CK-MB arasında hiçbir ilişki saptanmadı. Çalışmamız, deneysel miyokart infarktüsü sonrası sialik asitler ile kardiyak hasarın daha spesifik bir belirteçi olan TnI'yi birlikte ölçerek korele etmesi açısından da ilktir. ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde serum TnI ile CK-MB düzeyleri arasında da korelasyon yoktu. Çalışmamızda ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde TSA ve LSA ile kardiyak hasarın göstergesi olan TnI ve CK-MB arasında korelasyon bulunmaması, akut miyokart infarktüsü sonrası serum sialik asit düzeylerinde gözlenen artışta hasara uğramış miyokart hücresinden veya hücre membranından sialik asit kalıntılarının dökülmesi ya da saliverilmesinin de tek başına sorumlu olmayacağını göstermekte ve bu artışta birden fazla faktörün rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Lipide bağlı sialik asit, total sialik asitin bir fraksiyonu olmasına rağmen, çalışmamızda ISO ile uyarılmış miyokart infarktüsünde LSA ile TSA arasında da korelasyon yoktu. Bu bulgu, infarktüs sonrası lipide bağlı ve proteine bağlı sialik asit fraksiyonlarında artışa yol açan mekanizmaların birbirinden farklı olduğunu düşündürmektedir.

ISO'nun rat kardiyomiyositlerinde sialidaz aktivitesinde de artışa yol açtığı (35) ve plazma membranının sialidaz aktivitesi ile hücre yüzeyindeki sialik asit bileşiklerinin turnover hızı arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğu bildirilmiştir (36). Bundan dolayı ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde gözlenen serum TSA ve LSA artışına miyokart hücresi dışındaki hücrelerden sialik asitin saliverilmesinin de

katkısı olabileceği göz ardı edilmemelidir. Akut miyokart infarktüslü bireylerin serum sialidaz aktivitesinde de artış olduğu bildirildiğinden (32), aynı durum miyokart infarktüslü hastalar için de geçerlidir. Diğer yandan, infarktüs sonrası gözlenen serum LSA artışında, sialik asit içeren lipid ve lipoprotein düzeylerindeki artışın da katkısı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. ISO'nun özellikle LDL ve VLDL düzeylerinde artışa, HDL düzeylerinde azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (37,38).

Sonuç olarak; çalışmamız ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde serum total sialik asit, lipide bağlı sialik asit, TnI ve CK-MB düzeylerinde bir artışın olduğunu ancak serum total sialik asit ya da lipide bağlı sialik asit ile kardiyak hasarın göstergesi olan TnI ve CK-MB arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını gösterdi. Bu sonuçlar, akut miyokart infarktüsünün, ateroskleroz patogenezinin bağımsız bir mekanizma ile serum TSA ve LSA artışına yol açtığını kanıtlamakta ve bu artışta birden fazla faktörün rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Chapman JF, Christenson RH, Silverman LM. Cardiac and muscle disease. In: Kaplan LA, Pesce AJ, editors. Clinical Biochemistry. 3rd ed. USA: Mosby; 1996. p. 593-612.
2. McCord J, Nowak RM, Hudson MP, McCullough PA, Tomlanovich MC, Jacobsen G, Tokarski G, Khoury N, Weaver WD. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med* 2003; 42(3): 343-50.
3. Schauer R, Kamerling JP. Chemistry and biochemistry of sialic acids. In: Montreuil J, Vliegenhart JFG, Schacter H, editors. Glycoproteins II. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 243-402.
4. Knuiman MW, Watts GF, Divitini ML. Is sialic acid an independent risk factor for cardiovascular disease? A 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Ann Epidemiol* 2004; 14(9): 627-32.
5. Gopaul KP, Crook MA. Sialic acid: a novel marker of cardiovascular disease? *Clin Biochem* 2006; 39(7): 667-81.

6. Süer Gökmen S, Kılıçlı G, Özçelik F, Birsin A, Gülen Ş. Koroner kalp hastalarında damar tıkanıklığı ile serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri arasındaki ilişki. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2002; 19(1): 24-9.
7. Tseke P, Grapsa E, Stamatelopoulos K, Samouilidou E, Rammos G, Papamichael C, Zakopoulos N. Correlations of sialic acid with belirteçs of inflammation, atherosclerosis and cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2008; 26(3): 261-6.
8. Yılmaz FM, Akay H, Duranay M, Yılmaz G, Oztekin PS, Koşar U, Tekeli N, Altay M, Parpuç H, Yücel D. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Biochem* 2007; 40(18): 1361-6.
9. Lindberg G. Resialylation of sialic acid deficit vascular endothelium, circulating cells and macromolecules may counteract the development of atherosclerosis: a hypothesis. *Atherosclerosis* 2007; 192(2): 243-5.
10. Allain P, Olivier E, Le Bouil A, Benoit C, Geslin P, Tadei A. Increase of sialic acid concentration in the plasma of patients with coronary disease. *Presse Med* 1996; 25: 96-8.
11. Süer Gökmen S, Kılıçlı G, Özçelik F, Türe M, Gülen Ş. Association between serum total and lipid-bound sialic acid concentration and the severity of coronary atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 2002; 140: 110-8.
12. Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. Plasma sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology* 1994; 45: 709-15.
13. Haq M, Haq S, Tutt P, Crook M. Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals and patients with myocardial infarction and their relationship to acute phase proteins. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 383-6.
14. Süer Gökmen S, Kılıçlı G, Özçelik F, Gülen Ş. Serum total and lipid-bound sialic acid levels following acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1249-55.
15. Süer Gökmen S, Kazezoğlu C, Sunar B, Özçelik F, Güngör O, Yorulmaz F, Gülen Ş. Relationship between serum sialic acids, sialic acid-rich inflammation-sensitive proteins and cell damage in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(2): 199-206.
16. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol* 1959; 67: 443-55.
17. Stelzner TJ, Welsh CH, Berger E, McCullough RG, Morris K, Repine JE, Weil JV. Antiarrhythmic agents diminish thiourea-induced pulmonary vascular protein leak in rats. *J Appl Physiol* 1987; 63(5): 1877-83.
18. Mathew S, Menon PVG, Kurup PA. Effect of administration of carnitine on the severity of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1986; 64 (Pt1): 79-87.
19. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959; 234: 1971-5.
20. Katopodis N, Hirsaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 5270-5.
21. Bhagat B, Sullivan JM, Fischer VW, Nadel EM, Dhalla NS. cAMP activity and isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1976; 12: 465-70.
22. Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, Leder O. Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload-a new principle in cardiac pathophysiology. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1974; 4: 563-80.
23. Yates JC, Dhalla NS. Induction of necrosis and failure in the isolated perfused rat heart with oxidized isoproterenol. *J Mol Cell Cardiol* 1975; 7 (11): 807-16.
24. Acikel M, Buyukokuroglu ME, Aksoy H, Erdogan F, Erol MK. Protective effects of melatonin against myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *J Pineal Res* 2003; 35: 75-9.
25. Kumari SS, Menon VP. Changes in levels of lipid peroxides and activities of superoxide dismutase and catalase in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Indian J Exp Biol* 1987; 25(6): 419-23.
26. Shiny KS, Kumar SH, Farvin KH, Anandan R, Devadasan K. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline induced myocardial infarction in rats. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 1313-7.
27. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Isoproterenol induced myocardial infarction in rats: functional and biochemical alterations. *Med Sci Res* 1994; 22: 575-77.
28. Padmanabhan M, Rajadurai M, Prince PS. Preventive effect of S-allylcysteine on membrane-bound enzymes and glycoproteins in normal and isoproterenol-induced cardiac toxicity in male Wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(6): 507-13.
29. Rajadurai M, Prince PS. Preventive effect of naringin on cardiac mitochondrial enzymes during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: a transmission electron microscopic study. *J Biochem Mol Toxicol* 2007; 21(6): 354-61.
30. Tertov VV, Kaplan VV, Sobenin IA, Orekhov AN. Low-density lipoprotein modification occurring in

- human plasma. Possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis* 1998; 138: 183-95.
31. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur J Biochem* 1992; 208(3): 623-9.
 32. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadjicka MD. Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 114: 59-63.
 33. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000; 109(4): 315-23.
 34. Eguchi H, Ikeda Y, Ookawara T, Koyota S, Fujiwara N, Honke K, Wang PG, Taniguchi N, Suzuki K. Modification of oligosaccharides by reactive oxygen species decreases sialyl lewis x-mediated cell adhesion. *Glycobiology* 2005; 15(11): 1094-101.
 35. Saito M, Sakiyama K, Shiota T, Ito M. Isoproterenol produces a rapid increase in sialidase activity in rat heart tissue and cardiomyocyte-derived H9c2 cells in culture. *FEBS Lett* 2003; 542: 105-8.
 36. Myers-Robfogel MW, Spataro AC, Bosmann HB. Neuraminidase activity and cell surface sialic acid turnover in Rous sarcoma virus transformed chick embryo fibroblasts. *Cancer Biochem Biophys* 1981; 5: 141-6.
 37. Rajadurai M, Stanely Mainzen Prince P. Preventive effect of naringin on lipids, lipoproteins and lipid metabolic enzymes in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2006; 20(4): 191-7.
 38. Stanely Mainzen Prince P, Karthick M. Preventive effect of rutin on lipids, lipoproteins, and ATPases in normal and isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2007; 21(1): 1-6.
-
- Yazışma adresi:**
Dr. Selma Süer Gökmen
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı, Edirne
Tel : 0.284 235 76 42
E-posta : selmasuer@hotmail.com
-